

MONOGRAPHIE

 **TENORMIN[®]**

(comprimés d'aténolol BP)

Comprimés à 50 mg et à 100 mg

Inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques

AstraZeneca Canada Inc.
1004 Middlegate Road
Mississauga, Ontario
L4Y 1M4
www.astrazeneca.ca

Date de rédaction :
18 juin 1993
Date de révision :
21 septembre 2011

Numéro de contrôle : 121387

TENORMIN[®] est une marque déposée du groupe AstraZeneca.

MONOGRAPHIE

NOM DU MÉDICAMENT

Pr TENORMIN®

(aténolol)

Comprimés à 50 mg et à 100 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

TENORMIN (aténolol) est un bêta-bloquant sélectif des récepteurs bêta₁ qui n'exerce pas d'action stabilisatrice de la membrane ni d'effet sympathomimétique intrinsèque (agoniste partiel). C'est un mélange racémique dont les propriétés bêta₁ résident dans le S(-) énantiomère. La sélectivité pour les récepteurs bêta₁ diminue avec l'augmentation de la dose.

Le mode d'action antihypertensive n'a pas été établi. Parmi les facteurs pouvant intervenir dans ce processus, on compte :

- a) un antagonisme de compétition sur la tachycardie provoquée par les catécholamines au niveau des récepteurs β du cœur, ce qui diminue le débit cardiaque;
- b) l'inhibition de la production de rénine par le rein;
- c) l'inhibition des centres vasomoteurs.

Le mode d'action antiangineuse est également incertain. Un facteur important peut être la réduction des besoins en oxygène du myocarde par blocage de l'élévation induite par les catécholamines de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle systolique, ainsi que de la vitesse et de l'ampleur des contractions myocardiques.

Chez l'humain, l'aténolol réduit les augmentations de la fréquence cardiaque dues à l'isoprotérénol et à l'effort dans l'éventail de doses de 50 à 200 mg. À la dose orale de 100 mg, les effets bêta₁-bloquants persistent pendant au moins 24 heures; l'augmentation de la fréquence cardiaque due à l'effort est réduite d'environ 32 % au bout de 2 heures, et de 13 % au bout de 24 heures. Le logarithme de la concentration plasmatique d'aténolol est corrélé avec le degré de blocage des récepteurs bêta₁ mais pas avec l'effet antihypertensif.

Pharmacocinétique

Environ 40 à 50 % d'une dose d'aténolol administrée par voie orale est absorbée dans le tractus gastro-intestinal et le reste est éliminé, inchangé, dans les fèces. Les concentrations plasmatiques atteignent leur niveau maximal de 2 à 4 heures après l'administration et sont sujettes à une variabilité correspondant à un facteur 4. Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose pour l'éventail de doses de 50 à 400 mg, et 6 % à 16 % de l'aténolol sont liés aux protéines plasmatiques. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes d'aténolol sont de 300 et de 700 ng/mL environ pour des doses de 50 et de 100 mg respectivement. La demi-vie plasmatique du produit est d'environ 6 à 7 heures. L'aténolol se répartit largement dans les tissus extravasculaires, mais on ne le retrouve qu'en petite quantité dans le système nerveux central.

On n'observe pas de métabolisme hépatique significatif de l'aténolol chez l'humain et plus de 90 % de la dose absorbée arrive intacte dans la circulation générale. On a bien observé la présence en faibles quantités d'un métabolite hydroxylé et d'un glucuronide, mais aucun de ces métabolites n'exerce d'activité pharmacologique importante. Par conséquent, il n'y a pas d'accumulation chez les patients atteints de maladies du foie et aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Environ 47 % et 53 % de la dose administrée par voie orale sont éliminés respectivement dans l'urine et les fèces. L'élimination du produit est totale après 72 heures.

L'aténolol est éliminé principalement par voie rénale, surtout par filtration glomérulaire. La demi-vie d'élimination normale peut augmenter dans les cas d'insuffisance rénale grave mais il n'y a pas d'accumulation significative chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 35 mL/min. Il est recommandé de réduire la dose orale chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 35 mL/min (voir POSOLOGIE et ADMINISTRATION).

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes dans les 5 minutes qui suivent l'administration intraveineuse. La chute des pics plasmatiques est rapide (facteur de 5 à 10) pendant les 7 premières heures; par la suite, les concentrations plasmatiques continuent de décliner et la demi-vie s'apparente à celle du médicament administré par voie orale. Plus de 85 % de la dose intraveineuse est éliminée dans l'urine en 24 heures.

L'aténolol passe dans le lait maternel et traverse la barrière placentaire – le rapport sang maternel/sang cordonal étant à peu près équivalent.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Hypertension

Les comprimés TENORMIN (aténolol) sont indiqués chez les patients souffrant d'hypertension légère ou modérée. TENORMIN est habituellement utilisé en association avec d'autres médicaments, particulièrement avec un diurétique thiazidique. Il peut toutefois être administré seul comme traitement initial chez les patients qui, de l'avis du médecin, doivent

d'abord prendre un bêta-bloquant plutôt qu'un diurétique. TENORMIN peut être administré en association avec un diurétique et/ou un vasodilatateur pour traiter les cas d'hypertension grave.

L'association de TENORMIN à un diurétique ou à un vasodilatateur périphérique s'est révélée compatible. L'expérience limitée dans l'emploi de TENORMIN avec d'autres antihypertenseurs n'a pas permis de conclure à une incompatibilité.

TENORMIN n'est pas recommandé pour le traitement d'urgence des crises hypertensives.

Angine de poitrine

Les comprimés TENORMIN sont indiqués pour le traitement à long terme des patients souffrant d'angine de poitrine causée par une cardiopathie ischémique.

CONTRE-INDICATIONS

TENORMIN (aténolol) ne doit pas être utilisé en présence des troubles suivants :

1. bradycardie sinusale ou bradycardie d'origine diverse;
2. blocs auriculo-ventriculaires du deuxième et du troisième degré;
3. maladie du sinus;
4. insuffisance ventriculaire droite consécutive à une hypertension pulmonaire;
5. insuffisance cardiaque non maîtrisée;
6. choc cardiogène;
7. hypotension;
8. affections artérielles périphériques graves;
9. anesthésie au moyen d'agents dépressifs du myocarde;
10. phéochromocytome en l'absence de blocage des récepteurs alpha;
11. acidose métabolique;
12. hypersensibilité connue au produit.

MISES EN GARDE

a) Insuffisance cardiaque

Il faut être particulièrement prudent lorsqu'on administre TENORMIN (aténolol) à des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque. La stimulation sympathique est un

élément vital pour le maintien de la fonction circulatoire dans l'insuffisance cardiaque congestive, et l'inhibition engendrée par un bêta-bloquant comporte toujours le risque de réduire davantage la contractilité du myocarde, augmentant ainsi la possibilité d'apparition d'une insuffisance cardiaque. TENORMIN agit de façon sélective sans bloquer l'action inotrope de la digitaline sur le muscle cardiaque. Cependant, si les deux médicaments sont administrés concurremment, l'action inotrope positive de la digitaline peut être réduite par l'action inotrope négative de TENORMIN. Les effets dépressifs des bêta-bloquants et de la digitaline sur la conduction auriculo-ventriculaire s'additionnent. Chez les patients sans antécédents d'insuffisance cardiaque, la dépression continue du myocarde pendant un certain temps peut quelquefois mener à l'insuffisance cardiaque. Il faut donc, dès le premier signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque, effectuer une digitalisation complète du patient ou lui administrer un diurétique, ou encore employer les deux traitements, puis surveiller attentivement la réponse. Si l'insuffisance cardiaque persiste malgré une digitalisation adéquate et l'administration d'un diurétique, il faut immédiatement cesser le traitement avec TENORMIN.

b) Cessation brusque du traitement avec TENORMIN

Les patients souffrant d'angine de poitrine doivent être mis en garde contre toute cessation brusque du traitement avec TENORMIN. On a rapporté des exacerbations graves de l'angine de poitrine, des infarctus du myocarde et des arythmies ventriculaires chez des patients angineux après cessation brusque du traitement aux bêta-bloquants. Les deux dernières complications peuvent se produire avec ou sans exacerbation préalable de l'angine de poitrine. Par conséquent, lorsqu'on décide de cesser l'administration de TENORMIN à des patients souffrant d'angine de poitrine, il faut progressivement diminuer la dose sur une période d'environ deux semaines, suivre ces patients de près et leur recommander de réduire l'activité physique au minimum. Il faut maintenir la même fréquence d'administration. Dans les cas plus urgents, il faut cesser graduellement l'administration de TENORMIN sur une période plus courte et suivre les patients d'encore plus près. Si l'angine s'aggrave considérablement ou qu'apparaît une insuffisance coronarienne aiguë, on recommande de reprendre rapidement le traitement avec TENORMIN, tout au moins pour quelque temps.

c) Syndrome oculo-muco-cutané

On a observé diverses formes d'éruptions cutanées et de xérosis conjonctival attribuables à l'administration de bêta-bloquants, y compris TENORMIN. Un syndrome grave (le syndrome oculo-muco-cutané), dont les signes consistent en conjonctivite sèche, éruptions psoriasiformes, otites et sérites sclérosantes, est apparu lors de l'utilisation répétée d'un bêta-bloquant adrénergique (le practolol). On n'a pas observé ce syndrome avec TENORMIN ni avec les autres agents du même type. Toutefois, les médecins doivent être prévenus de la possibilité de voir apparaître ces réactions et, le cas échéant, ils doivent arrêter le traitement.

d) Angor de Prinzmetal

TENORMIN peut augmenter le nombre et la durée des crises d'angine chez les patients atteints d'angor de Prinzmetal dû à la vasoconstriction sans opposition d'une artère coronaire à

médiation alpha-bloquante. Chez ces patients, TENORMIN doit donc être utilisé avec la plus grande prudence.

e) Bradycardie sinusale

Par suite de l'administration de TENORMIN, une bradycardie sinusale grave attribuable à une activité vagale non entravée peut survenir après l'inhibition des récepteurs bêta₁-adrénergiques. Dans ce cas, il faut diminuer la posologie.

f) Thyrotoxicose

On n'a pas encore évalué de manière précise les effets nuisibles possibles d'un traitement de longue durée avec TENORMIN chez les patients souffrant de thyrotoxicose. Il est possible que les bêta-bloquants masquent les signes cliniques d'une hyperthyroïdie chronique ou de ses complications et donnent une fausse impression d'amélioration. Aussi est-il possible qu'une cessation brusque d'un traitement avec TENORMIN soit suivie d'une exacerbation des symptômes de l'hyperthyroïdie, y compris la crise thyroïdienne aiguë.

g) Grossesse

L'aténolol peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. L'aténolol traverse la barrière placentaire et se retrouve dans le sang du cordon.

Aucune étude n'a été menée sur l'administration d'aténolol au cours du premier trimestre, et la possibilité de lésions fœtales demeure. Par ailleurs, l'administration d'aténolol à partir du deuxième trimestre de la grossesse a été associée à la naissance de nourrissons petits pour leur âge gestationnel.

Des études chez l'humain ont révélé qu'un passage transplacentaire de l'aténolol se produit chez la femme enceinte, les concentrations sériques du médicament chez le fœtus étant égales à celles observées chez la mère. Chez un nombre limité de patientes ayant reçu de l'aténolol au cours du dernier trimestre de la grossesse, on a noté un faible poids à la naissance, une hypoglycémie néonatale, une bradycardie du fœtus ou du nouveau-né et une insuffisance placentaire.

Les nouveau-nés dont la mère prend TENORMIN lors de l'accouchement ou de l'allaitement risquent l'hypoglycémie et la bradycardie. La prudence s'impose lorsque TENORMIN est administré pendant la grossesse ou l'allaitement (voir PRÉCAUTIONS, Allaitement).

L'aténolol a produit une augmentation, proportionnelle à la dose, des résorptions embryofœtales chez la rate à des doses égales ou supérieures à 50 mg/kg/jour, soit 25 fois ou plus la dose maximale recommandée chez l'humain.

PRÉCAUTIONS

a) Affections bronchospasmodiques

Il est préférable de ne pas administrer de bêta-bloquants aux patients atteints d'affections bronchospasmodiques. En raison de la sélectivité relative de TENORMIN pour les récepteurs bêta₁, des précautions sont nécessaires chez les patients atteints d'affections bronchospasmodiques qui ne répondent pas ou qui ne tolèrent pas les traitements antihypertensifs. La sélectivité pour les récepteurs bêta₁ n'étant pas absolue, un bêta₂-stimulant doit être administré en concomitance, et la dose la plus faible possible de TENORMIN doit être utilisée. Malgré ces précautions, la fonction respiratoire de certains patients peut s'aggraver. Dans pareils cas, le traitement avec TENORMIN doit être arrêté.

b) Bloc cardiaque du premier degré

En raison de son effet négatif sur le temps de conduction A-V, TENORMIN doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un bloc cardiaque du premier degré.

c) Troubles de la circulation artérielle périphérique

TENORMIN est susceptible d'aggraver les troubles de la circulation artérielle périphérique moins graves (voir CONTRE-INDICATIONS).

d) Anaphylaxie – Épinéphrine et bêta-bloquants

On peut avoir plus de difficulté à traiter une réaction de type allergique chez les patients soumis aux bêta-bloquants. Chez ceux-ci, en effet, la réaction peut être plus grave par suite des effets pharmacologiques des bêta-bloquants et des troubles liquidiens. Il faut être prudent lorsqu'on administre de l'épinéphrine, car ce médicament risque de ne pas exercer ses effets habituels dans le traitement de l'anaphylaxie. D'une part, de plus fortes doses d'épinéphrine peuvent être nécessaires pour maîtriser le bronchospasme alors que, d'autre part, ces doses peuvent être liées à une stimulation alpha-adrénergique excessive entraînant une hypertension, une bradycardie réflexe et un bloc cardiaque, ainsi qu'une aggravation possible du bronchospasme. Parmi les solutions de rechange au traitement à l'aide de l'épinéphrine à fortes doses, il existe des mesures de soutien vigoureuses telles que l'administration de liquides et l'emploi de bêta-agonistes, y compris le salbutamol parentéral ou l'isoprotérénol, pour vaincre le bronchospasme, et la norépinéphrine, pour corriger l'hypotension.

e) Diabète et patients sujets à l'hypoglycémie

TENORMIN doit être administré avec prudence aux patients sujets à l'hypoglycémie spontanée ou aux diabétiques (surtout ceux dont l'état est instable) qui suivent un traitement à l'insuline ou à d'autres agents hypoglycémiques administrés par voie orale. En effet, les bêta-bloquants adrénérgiques peuvent masquer les signes prémonitoires (p. ex. la tachycardie) et les symptômes d'une hypoglycémie aiguë.

f) Insuffisance rénale

TENORMIN doit être administré avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Chez ces patients, on a constaté un rapport étroit entre la clairance d'aténolol et le taux de filtration glomérulaire; toutefois, on ne constate pas d'accumulation significative à moins que le niveau de clairance de la créatinine ne baisse en deçà de 35 mL/min/1,73 m².

g) Chirurgie élective ou d'urgence

Il est déconseillé d'interrompre l'administration de bêta-bloquants adrénergiques avant une chirurgie chez la majorité des patients. Toutefois, il est recommandé de prendre des précautions spéciales pour l'administration de TENORMIN avec certains anesthésiques comme ceux qui entraînent une dépression du myocarde. Au besoin, traiter la dominance vagale au moyen d'atropine (1 à 2 mg i.v.).

Certains sujets traités avec des bêta-bloquants adrénergiques ont souffert, sous anesthésie, d'hypotension grave prolongée. On a aussi rapporté des difficultés à rétablir et à maintenir les battements cardiaques.

En cas d'intervention chirurgicale d'urgence, comme l'aténolol est un inhibiteur compétitif des agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, ses effets peuvent, au besoin, être contrés par l'utilisation en doses suffisantes d'agonistes comme l'isoprotérénol ou la norépinéphrine.

h) Populations ethniques

TENORMIN semble être efficace et bien toléré par la plupart des groupes ethniques, bien que la sensibilité au traitement soit peut-être un peu moins importante chez les patients de race noire que chez les patients de race blanche.

i) Allaitement

Une accumulation significative d'aténolol se produit dans le lait de femmes qui allaitent. Les nouveau-nés dont la mère allaite risquent l'hypoglycémie et la bradycardie. Si le traitement par TENORMIN est jugé essentiel, il est recommandé de cesser l'allaitement.

j) Enfants

On ne dispose d'aucune donnée sur les effets de TENORMIN dans le traitement des enfants.

k) Activités demandant une vigilance accrue

Il est peu probable que la prise de TENORMIN entraîne une incapacité quelconque dans la conduite d'un véhicule ou l'utilisation d'une machine. Mais il faut savoir tout de même que le médicament peut être responsable d'étourdissements ou de fatigue.

l) Personnes âgées

Le nombre de sujets âgés de 65 ans et plus dans les études sur TENORMIN était trop faible pour déterminer si leur réponse différait de celle de sujets plus jeunes. L'expérience clinique d'autres sources n'a pas relevé de différences dans la réponse des sujets âgés et des patients plus jeunes. En général, le choix de la posologie pour un patient âgé doit se faire prudemment. La posologie la plus faible est habituellement choisie au début, pour tenir compte de la fréquence accrue d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque ainsi que de la médication et des maladies concomitantes.

m) Interactions médicamenteuses

Clonidine

Les bêta-bloquants peuvent exacerber l'hypertension réactionnelle pouvant résulter du retrait de la clonidine. Si les deux médicaments sont administrés conjointement, il faut cesser l'administration du bêta-bloquant plusieurs jours avant celle de la clonidine. Dans le cas où l'on désire remplacer la clonidine par un bêta-bloquant, avant d'administrer ce dernier, il faut attendre plusieurs jours après le retrait de la clonidine (consulter également les renseignements thérapeutiques de la clonidine).

Résépine ou guanéthidine

Il faut suivre de très près les patients qui prennent des médicaments réduisant le taux des catécholamines, comme la résépine ou la guanéthidine, car l'action bêta-bloquante adrénergique de TENORMIN s'ajoute à l'effet de ces médicaments et peut provoquer une baisse excessive de l'activité sympathique. TENORMIN ne doit pas être administré en association avec d'autres bêta-bloquants.

Antiarythmiques

Les antiarythmiques de la classe I (p. ex. disopyramide) et l'amiodarone pourraient potentialiser le temps de conduction auriculaire et provoquer un effet inotrope négatif.

Bloqueurs des canaux calciques

L'utilisation concomitante de bêta-bloquants et de bloqueurs des canaux calciques avec des effets inotropes négatifs peut entraîner une prolongation de la conduction S-A et A-V, particulièrement chez les patients qui présentent une fonction ventriculaire défectueuse ou des anomalies de conduction ou encore un débit cardiaque diminué. Cela peut provoquer une hypotension grave, une bradycardie ou une insuffisance cardiaque. Le traitement concomitant à base de dihydropyridines (p. ex. nifédipine) peut accroître le risque d'hypotension, et une insuffisance cardiaque peut survenir chez les patients présentant une insuffisance cardiaque latente.

Glucosides digitaliques

Les glucosides digitaliques peuvent potentialiser la bradycardie du blocage des récepteurs bêta₁.

Agents anti-inflammatoires non stéroïdiens

L'emploi concomitant d'agents anti-inflammatoires non stéroïdiens peut affaiblir les effets antihypertensifs des bêta-bloquants.

Agents anesthésiques

Les anesthésiques peuvent produire un état hypotensif et une tachycardie réflexe associée. Comme le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques inhibe la tachycardie réflexe, l'emploi concomitant de TENORMIN accroît le potentiel hypotensif des agents anesthésiques. Il importe donc d'avertir l'anesthésiste et de choisir l'anesthésique présentant l'activité inotrope négative la plus faible possible (voir CONTRE-INDICATIONS et PRÉCAUTIONS, Chirurgie élective ou d'urgence).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables les plus sérieuses signalées sont l'insuffisance cardiaque congestive, le bloc auriculo-ventriculaire et le bronchospasme. Un bronchospasme peut survenir chez les patients souffrant d'asthme bronchique ou présentant des antécédents de symptômes asthmatiques.

Les réactions indésirables les plus fréquentes qui se sont manifestées lors d'essais cliniques où TENORMIN (aténolol) a été administré par voie orale à 2500 patients sont les suivantes : bradycardie (3 %), étourdissements (3 %), vertige (2 %), fatigue (3 %), diarrhée (2 %) et nausées (3 %).

Les réactions indésirables suivantes, regroupées par système organique, sont apparues à une fréquence inférieure à 1 % :

Système cardiovasculaire

Aggravation de l'insuffisance cardiaque (voir MISES EN GARDE)

Bloc cardiaque

Palpitations

Allongement de l'intervalle P-R

Douleurs thoraciques

Sensation de tête légère

Hypotension posturale que l'on peut associer à une syncope

Phénomène de Raynaud

Claudication intermittente, ou aggravation de la claudication intermittente pré-existante

Douleurs aux jambes et froideur des extrémités

Œdème

Système respiratoire

Dyspnée, respiration sifflante

Toux

Bronchospasme

Système nerveux central

Faiblesse

Ataxie

Épuisement

Léthargie

Nervosité

Dépression

Somnolence

Rêves d'apparence réelle

Insomnie

Paresthésie

Céphalées

Acouphène

Changements d'humeur

Troubles visuels

Psychoses et hallucinations

Appareil digestif

Constipation

Anorexie

Malaises abdominaux, troubles digestifs

Divers

Éruptions cutanées

Démangeaison et/ou sécheresse des yeux

Réactions cutanées psoriasiformes

Exacerbation du psoriasis

Diminution de la tolérance à l'effort

Alopécie

Épistaxis

Bouffées de chaleur

Impuissance, baisse de la libido

Sudation

Douleurs musculaires diffuses

Thrombocytopénie et purpura

EXPÉRIENCE APRÈS LA MISE EN MARCHÉ

Après la mise en marché de TENORMIN, les effets suivants ont été signalés comme ayant un rapport temporel avec l'utilisation du produit : élévation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine, céphalées, confusion, cauchemars, impuissance, maladie de La Peyronie, éruption psoriasiforme ou exacerbation du psoriasis, purpura, alopecie réversible et thrombocytopénie. Exceptionnellement, des cas de toxicité hépatique, notamment la cholestase intrahépatique,

ont été observés. L'utilisation de TENORMIN, comme d'autres bêta-bloquants, a été associée au développement d'anticorps antinucléaires (ANA) et au syndrome du lupus.

Dans une étude de longue durée bien contrôlée portant sur 1627 patients âgés atteints d'hypertension systolique, l'incidence de la sécheresse buccale a été nettement plus élevée chez les patients traités par l'aténolol (12,2 %).

Réactions indésirables possibles

Les réactions indésirables suivantes se sont manifestées avec d'autres bêta-bloquants, mais n'ont pas été observées avec TENORMIN :

| | |
|--|--|
| <u>Effets cardiovasculaires</u> : | œdème pulmonaire, hypertrophie cardiaque, bouffées de chaleur et arrêt sinusal |
| <u>Effets sur le système nerveux central</u> : | agressivité, anxiété, perte de mémoire à court terme et labilité émotionnelle avec légère obnubilation |
| <u>Effets allergiques</u> : | laryngospasme, état de mal asthmatique et fièvre accompagnée de douleurs et de mal de gorge |
| <u>Effets dermatologiques</u> : | dermatite exfoliatrice |
| <u>Effets ophtalmiques</u> : | vue brouillée, sensation de brûlure et sensation de grains de sable |
| <u>Effets hématologiques</u> : | agranulocytose |
| <u>Effets gastro-intestinaux</u> : | infarctus mésentérique et colite ischémique |

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

On possède peu d'informations sur le surdosage de TENORMIN (aténolol) chez l'humain. Des cas de surdosage d'aténolol ont été signalés et des patients ont survécu à des doses pouvant aller jusqu'à 5 g. Un décès a été signalé dans le cas d'un homme qui aurait pris, en peu de temps une dose pouvant atteindre 10 g.

Les symptômes prédominants signalés à la suite d'un surdosage de l'aténolol sont les suivants : léthargie, altération de la pulsion respiratoire, respiration sifflante, pause sinusale et bradycardie. Par ailleurs, les effets courants associés au surdosage de tout bêta-bloquant adrénérgique sont l'insuffisance cardiaque congestive, l'hypotension, le bronchospasme et/ou l'hypoglycémie.

On recommande de prodiguer un traitement symptomatique et de soutien qui permette d'éliminer tout médicament non absorbé par induction de vomissements ou administration de

charbon activé. L'aténolol peut être retiré de la circulation générale par hémodialyse. Il importe d'accorder une attention spéciale à la déshydratation, au déséquilibre électrolytique et à l'hypotension en prenant les mesures appropriées.

Au besoin on recommande aussi les mesures thérapeutiques suivantes :

| | |
|-------------------------------------|--|
| BRADYCARDIE : | Atropine i.v. (1 à 2 mg). En l'absence de réponse au blocage vagal, administrer de l'isoprotérénol avec prudence. Dans les cas réfractaires, il peut être indiqué d'avoir recours à un stimulateur cardiaque transveineux. On a signalé que l'administration d'un bolus i.v. de 10 mg de glucagon s'est avérée efficace. Cette mesure peut être répétée au besoin ou suivie d'une perfusion i.v. de glucagon 1 à 10 mg/h selon la réponse du patient. Si le patient ne réagit pas au glucagon, ou si le glucagon n'est pas disponible, on peut administrer un stimulant des récepteurs bêta-adrénergiques comme la dobutamine (perfusion intraveineuse de 2,5 à 10 µg/kg/min) ou l'isoprotérénol (perfusion intraveineuse de 10 à 25 µg à un taux n'excédant pas 5 µg/min), bien que des doses plus élevées puissent être nécessaires. |
| BLOC CARDIAQUE (2° ou 3° degré) : | Isoprotérénol ou stimulateur transveineux. |
| INSUFFISANCE CARDIAQUE CONGESTIVE : | Effectuer une digitalisation et administrer un diurétique. On a signalé que le glucagon était efficace. |
| HYPOTENSION : | Vasopresseurs comme la dopamine ou la norépinéphrine. Surveiller la tension artérielle de manière continue. |
| BRONCHOSPASME : | Bêta ₂ -stimulant comme l'isoprotérénol, la terbutaline et/ou l'aminophylline i.v. |
| HYPOGLYCÉMIE : | Glucose par voie i.v. |

Selon la gravité des symptômes, il peut être nécessaire d'hospitaliser le patient aux soins intensifs afin de pouvoir disposer d'appareils de soutien cardio-respiratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Hypertension

TENORMIN (aténolol) est habituellement administré en association avec d'autres agents antihypertensifs, notamment un diurétique thiazidique, mais il peut être administré seul (voir INDICATIONS).

La dose de TENORMIN doit être adaptée aux besoins particuliers de chaque patient.

On recommande de suivre les directives suivantes :

La dose initiale de TENORMIN est de 50 mg administrée à raison de 1 comprimé par jour, seul ou en association avec un diurétique. L'effet optimal de la dose se manifeste habituellement en moins de 1 ou 2 semaines. Si l'on n'obtient pas une réponse satisfaisante, il faut augmenter la dose de TENORMIN à 100 mg une fois par jour. Il est peu probable que l'augmentation de la dose quotidienne à plus de 100 mg donne de meilleurs résultats.

S'il faut abaisser davantage la tension artérielle, ajouter un autre antihypertenseur.

Angine de poitrine

La dose initiale de TENORMIN est de 50 mg administrée à raison de 1 comprimé par jour. L'effet optimal de la dose se manifeste habituellement en moins de 1 ou 2 semaines. Si l'on n'obtient pas l'effet optimal dans une semaine, augmenter la dose à 100 mg une fois par jour ou 50 mg deux fois par jour. Chez certains patients, l'obtention de l'effet optimal peut nécessiter l'administration de 200 mg par jour.

Patients souffrant d'insuffisance rénale

Étant donné que l'élimination d'aténolol se fait surtout par voie rénale, il faut adapter la posologie pour les patients souffrant d'insuffisance rénale grave. Il se produit une accumulation significative d'aténolol lorsque la clairance de la créatinine chute à moins de 35 mL/min/1,73 m² (le taux normal se situe entre 100 et 150 mL/min/1,73 m²).

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, on recommande les doses maximales suivantes :

| Clairance de la créatinine (mL/min/1,73 m ²) | Demi-vie d'élimination de l'aténolol (h) | Dose maximale |
|---|---|---------------------------|
| 15-35 | 16-27 | 50 mg/jour |
| < 15 | > 27 | 50 mg tous les deux jours |

Les patients soumis à l'hémodialyse doivent recevoir 50 mg de TENORMIN après chaque dialyse; cette administration doit être faite sous surveillance médicale à l'hôpital, car il peut s'ensuivre une chute marquée de la tension artérielle.

On pourra réduire la dose chez les personnes âgées, surtout chez les patients dont la fonction rénale est déficiente.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

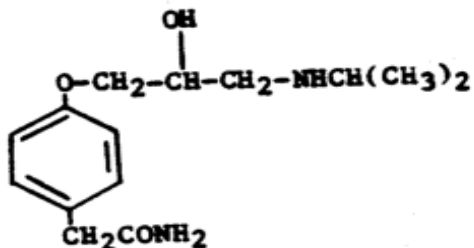
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Aténolol

Nom chimique : 4-[2'-hydroxy-3'-[(1-méthyl-éthyl) amino] propoxy]-benzèneacétamide

Formule moléculaire : $C_{14}H_{22}N_2O_3$

Formule développée :



Masse moléculaire (base libre) : 266,34

Description : L'aténolol est une poudre cristalline blanche ou presque blanche. Il s'agit d'un composé hydrophile relativement polaire, soluble dans l'eau à raison de 26,5 mg/mL à 37 °C dont le coefficient de partage (octanol/eau) est de 0,23. Le produit est facilement soluble dans une solution de HCl 1N (300 mg/mL à 25 °C) et moins soluble dans le chloroforme (3 mg/mL à 25 °C). Le point de fusion de l'aténolol se situe entre 152,0 et 155,0 °C.

Composition

En plus du composant actif aténolol, chaque comprimé contient les ingrédients inactifs suivants : amidon de maïs, carbonate de magnésium lourd, gélatine, laurilsulfate de sodium, stéarate de magnésium, hydroxypropylméthylcellulose, glycérol et dioxyde de titane.

Recommandations pour la conservation

Conserver les comprimés TENORMIN à une température entre 15 et 25 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

FORMES PHARMACEUTIQUES DISPONIBLES

Comprimé à 50 mg : sécable, blanc à blanc cassé, biconvexe, recouvert d'une pellicule, gravé TENORMIN 50 sur un côté et rainuré de l'autre, en distributeurs mémos de 30 comprimés.

Comprimé à 100 mg : sécable, blanc à blanc cassé, biconvexe, recouvert d'une pellicule, gravé TENORMIN sur un côté et rainuré de l'autre, en distributeurs mémos de 30 comprimés.

PHARMACOLOGIE

Expérimentation animale

Des études de longue durée sur des animaux ont révélé une vacuolisation des cellules épithéliales des glandes de Brunner (glandes duodénales) chez le chien, mâle ou femelle, pour toutes les concentrations d'aténolol mises à l'essai (dose initiale fixée à 15 mg/kg/jour, soit 7,5 fois la dose maximale recommandée pour l'humain) et un accroissement du nombre des dégénérescences auriculaires du cœur chez le rat mâle à des doses de 300 mg d'aténolol/kg/jour mais pas à des doses de 150 mg d'aténolol/kg/jour (respectivement 150 et 75 fois la dose maximale recommandée pour l'humain).

Effets sur le système cardiovasculaire

Chez des chats anesthésiés, l'aténolol administré par perfusion diminue la réponse chronotrope à l'isoprotérénol et s'oppose à la stimulation du nerf cardiaque droit du sympathique.

L'administration d'aténolol (0,03 mg/kg – i.v.) à des chiens sous anesthésie provoque une diminution de 22 % de la fréquence cardiaque, de 16 % de la force contractile du cœur et de 11 % de la tension artérielle diastolique.

Des études effectuées chez des rats ont démontré que l'aténolol n'a aucun effet sympathomimétique intrinsèque.

À des concentrations s'élevant jusqu'à 10 mg/mL, l'aténolol n'a aucun effet anesthésique local sur le nerf sciatique isolé de la grenouille.

Chez des chiens sous anesthésie, l'aténolol (5 à 20 mg/kg – i.v.) n'a pas agi sur la tachycardie ventriculaire provoquée par des concentrations toxiques d'ouabaïne. L'aténolol (à une dose de 0,2 mg/kg - i.v.) administré à des chiens qui avaient subi une ligature des artères coronaires a contrecarré l'effet arythmogène de l'adrénaline au quatrième jour après la ligature (moment où le rythme cardiaque était surtout sinusal).

Administré par voie orale en doses uniques de 100 mg à des volontaires, l'aténolol a diminué la tachycardie à l'effort de 31 % quatre heures après l'administration, et de 15 % vingt-quatre heures après. La suppression maximale de la réponse de la tension artérielle systolique à l'effort s'élevait à 21 % quatre heures après l'administration.

Effets sur l'activité rénine plasmatique

Des études effectuées chez des patients hypertendus ont démontré que l'effet antihypertensif de l'aténolol s'accompagne d'une diminution de l'activité rénine plasmatique.

Effets sur la fonction respiratoire

On a évalué, chez dix sujets souffrant d'asthme labile, l'effet d'une dose unique de 100 mg d'aténolol sur le volume expiratoire maximum/seconde (VEMS) et sur la résistance à

l'écoulement gazeux dans les voies aériennes (RVA). Dans l'ensemble, les agents cardiosélectifs mis à l'essai dans le cadre de cette étude comparative, y compris l'aténolol, ont eu, sur la respiration, un effet relié à la dose moindre que les bêta-bloquants non sélectifs. L'aténolol a entraîné une diminution moindre du VEMS que les agents non sélectifs et n'a pas inhibé l'effet bronchodilatateur consécutif à l'isoprénaline. La diminution du VEMS a été de 8 à 9 %. D'autres études effectuées chez des asthmatiques ont révélé des diminutions similaires avec l'emploi de l'aténolol. Les comparaisons dose-effet des agents cardiosélectifs ont démontré une chute des valeurs du VEMS à des doses plus fortes, indiquant un certain effet de blocage des récepteurs bêta₂.

Effets sur le métabolisme

L'aténolol n'a pas potentialisé l'effet hypoglycémique de l'insuline chez 12 patients souffrant de diabète.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

| Espèce animale | Sexe | Concentration | Voie | DL ₅₀ (mg/kg) |
|----------------|------|-----------------|-------|--------------------------|
| Souris | M/F | 20 % (1) | orale | > 2000 |
| Souris | M/F | 0,8 à 1,2 % (2) | i.v. | 100 |
| Rat | M/F | 30 % (1) | orale | > 3000 |
| Rat | M | 21,3 % (3) | orale | 4960 |
| Rat | F | 21,3 % (3) | orale | 6600 |
| Rat | M/F | 1,0 à 4,0 % (2) | i.v. | 50 à 60 |
| Rat | M | 0,5 % (2) | i.v. | 129 (± 25) |
| Rat | F | 0,5 % (2) | i.v. | 114 (± 30) |
| Singe rhésus | M/F | variable (1) | orale | > 6000 |

1) En suspension

2) En solution

3) Comprimé dosé

Chez les rats, les signes d'intoxication étaient les suivants : dépression, ataxie, gêne respiratoire, cyanose, tremblements et convulsions. Les effets sont apparus moins de 5 minutes après l'administration de la dose par voie intraveineuse et les rats survivants semblaient revenus à la normale après 2 heures. À la suite d'une dose administrée par voie orale, les effets sont apparus en moins d'une heure et certains des effets ont subsisté pendant 48 heures; les rats survivants semblaient revenus à la normale en moins de 72 heures.

À la suite d'une administration par voie intraveineuse, toutes les souris ont immédiatement souffert de convulsions et, chez les animaux qui n'ont pas survécu, la mort est survenue en moins de 5 minutes.

Chez les singes, les signes d'intoxication à la suite d'une dose administrée par voie orale étaient les suivants : vomissements, léthargie, mydriase légère, ptose occasionnelle, salivation et baisse de la respiration; les singes survivants semblaient revenus à la normale en moins de 24 heures.

Toxicité subaiguë

| Espèce animale | Sexe | Dose | | | Voie | Durée | | Effet |
|----------------|---------------------------|------|----|---------------|-------|-------|--|-------|
| | | M | F | mg/kg/jour | | Voie | (mois) | |
| Rat | Alderley Park Souche I | 40 | 40 | 0, 5, 50, 200 | orale | 3 | Augmentation du poids du cœur et de la rate chez les groupes qui ont reçu des doses élevées et moyennes. Myocardite focale chez les mâles (3/10) ayant reçu des doses élevées. (Un mâle témoin a présenté une nécrose myocardique focale.) | |
| Chien | Beagle | 16 | 16 | 0, 5, 50, 100 | orale | 3 | Augmentation du poids du foie chez les femelles qui ont reçu des doses élevées et moyennes. Baisse de la fréquence cardiaque moyenne et de la tension artérielle chez les animaux ayant reçu des doses élevées et moyennes. | |

Toxicité chronique

| Espèce animale | Sexe | Dose | | | Voie | Durée | | Effet |
|----------------|-------------------------|------|----|-----------------|-------|-------|---|-------|
| | | M | F | mg/kg/jour | | Voie | (mois) | |
| Rat | Alderly PK. Souche 1 | 80 | 80 | 0, 75, 150, 300 | orale | 6 | Ralentissement de la fréquence cardiaque. Baisse de la tension artérielle chez les animaux ayant reçu des doses élevées et moyennes. Augmentation du poids de la rate et du cœur. Myocardite chronique chez tous les groupes, y compris les témoins. Trois animaux ayant reçu des doses élevées et deux autres, des doses moyennes, ont été tués lorsqu'ils étaient mourants. | |

| Espèce animale | Sexe | Dose | | | Voie | Durée | | Effet |
|----------------|--------|------|----|-----------------|-------|-------|---|-------|
| | | M | F | mg/kg/jour | | Voie | (mois) | |
| Chien | Beagle | 20 | 20 | 0, 50, 100, 200 | orale | 12 | Ralentissement de la fréquence cardiaque. Allongement de l'intervalle P-R sur l'ECG. Vacuolisation des cellules épithéliales des glandes de Brunner dans le duodénum chez 5/10 des sujets soumis à des doses faibles, 2/10 des sujets soumis à des doses moyennes et 7/10 des sujets soumis à des doses élevées. Mort d'une femelle ayant reçu des doses élevées. | |
| Chien | Beagle | 15 | 15 | 0, 15, 200 | orale | 12 | Vacuolisation des cellules épithéliales des glandes de Brunner chez 9/10 des sujets soumis à des doses élevées et 1/10 des sujets soumis à des doses faibles. | |

Études sur la tératologie et la reproduction

Aucune malformation due à l'aténolol n'a été constatée lorsque cet agent était administré à des doses orales atteignant 200 mg/kg/jour, du 6^e au 15^e jour de la gestation chez la rate, ou à des doses atteignant 25 mg/kg/jour du 6^e au 18^e jour de gestation chez la lapine.

Les doses de 50 mg/kg/jour ou plus ont été, cependant, liées à une fréquence accrue de résorption chez le rat. Bien que l'on n'ait pas observé d'effet similaire chez le lapin, il faut noter que l'aténolol n'a pas été évalué chez cet animal à des doses supérieures à 25 mg/kg/jour. L'aténolol administré à des doses atteignant 200 mg/kg/jour pendant 11 semaines avant l'accouplement chez le mâle ou 2 semaines avant l'accouplement chez la femelle, n'a pas diminué la fertilité du rat, mâle ou femelle. La croissance ou la survie de la progéniture n'ont pas été affectées lorsque les femelles gravides ont reçu 200 mg/kg/jour du 15^e jour de gestation au 21^e jour après la parturition.

Potentiel mutagène

Le test de la dose létale chez les souris de la lignée dominante, l'examen cytogénétique in vivo chez le hamster chinois et le test de mutation inverse (test d'Ames) avec *Salmonella typhimurium*, exécuté avec et sans activation métabolique, ont indiqué que l'aténolol ne possède pas de potentiel mutagène.

Études du potentiel cancérigène

L'aténolol a été administré à trois groupes de 65 souris mâles et de 65 souris femelles (CR7B1/10J). Le premier groupe n'a reçu aucune dose et on a ajouté à la nourriture des deux autres groupes des doses d'aténolol de 150 et de 300 mg/kg/jour pendant une période de 18 mois, suivie d'un temps d'observation de trois mois avec diète contrôlée. On a administré du 2-AAF à un quatrième groupe servant de témoin positif; un cinquième groupe était le témoin négatif. Dans cette étude, on a noté un retard dans le gain pondéral. On n'a observé aucune différence statistiquement significative dans la mortalité, le nombre d'animaux porteurs de tumeurs, le nombre de tumeurs par animal, le nombre total de tumeurs chez les animaux traités et chez les animaux servant de témoin négatif.

Deux études ont été menées chez des rats Alderley Park de souche I. Dans la première étude, on a utilisé des doses de 150 et de 300 mg/kg/jour pendant une période de 18 mois, suivies d'un temps d'observation de 6 mois avec diète contrôlée. Au cours de la deuxième étude, d'une durée de 24 mois, on a utilisé des doses de 75, de 150 et de 300 mg/kg/jour. Les résultats de ces deux études ne montrent aucune différence statistiquement significative entre le taux de mortalité des groupes traités et celui des groupes témoins. On n'a observé aucun potentiel cancérigène.

BIBLIOGRAPHIE

Amery A, *et al.*

Mechanism of hypotensive effect during beta-adrenergic blockade in hypertensive patients. Hemodynamic and renin response to a new cardioselective agent; TENORMIN or ICI 66,082. *Am Heart J* 1976;91(5):634-42.

Barrett AM.

The pharmacology of atenolol. *Postgrad Med J* 1977;53(Suppl 3):58-64.

Conway FJ, *et al.*

Human pharmacokinetic and pharmacodynamic studies on atenolol (ICI 66,082), a new cardioselective beta-adrenoceptor blocking drug. *Br J Clin Pharmacol* 1976;3(2):267-72.

Deacon SP and Barnett D.

Comparison of atenolol and propranolol during insulin-induced hypoglycaemia. *Br Med J* 1976;2:272-3.

Decelmer PBS, *et al.*

Beta blockers and asthma. *Br Heart J* 1978;40:184-9.

Douglas-Jones AP

Cruickshank JM, Once daily dosing with atenolol in patients with mild or moderate hypertension. *Br Med J* 1976;1:990-1.

Fitzgerald JD, *et al.*

Studies of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of atenolol in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1978;13:81-9.

Floras JS, *et al.*

Assessment of the antihypertensive effect of atenolol with 24 hr ambulatory monitoring of blood pressure. *Clinical Science* 1979; 57(Suppl 5):387s-9s.

Heel RC, *et al.*

Atenolol: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in angina pectoris and hypertension. *Drugs* 1979;17(6):425-60.

Liedholm H, *et al.*

Accumulation of atenolol and metoprolol in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;20:229-31.

Lunell NO, *et al.*

Circulatory and metabolic effects of acute beta 1-blockade in severe pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1979;58(5):443-5.

Melander A, *et al.*

Transplacental passage of atenolol in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1978;14(2):93-4.

Reeves PR, *et al.*

Metabolism of atenolol in man. *Xenobiotica* 1978;8(5):313-20.

Sleight P, *et al.*

Early intravenous atenolol treatment in suspected acute myocardial infarction.

Acta Med Scand 1981;210 (Suppl 651):185-92.

Ramsdale DR, *et al.*

Ischemic pain relief in patients with acute myocardial infarction by intravenous atenolol.

Am Heart J 1982;103(4):459-67.

Rossi PR, *et al.*

Reduction of ventricular arrhythmias by early intravenous atenolol in suspected acute myocardial infarction. *Br Med J* 1983; 286(6364):506-10.

Reynolds B, *et al.*

First year of life after the use of atenolol in pregnancy associated hypertension.

Arch Dis Child 1984;59:1061-3.

Thorley KT, McAinsh J and Cruickshank JM.

Atenolol in the treatment of pregnancy induced hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1981;12(5):725-30.